

N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンによる ラット実験胃癌について

著者	佐藤 匡良
号	681
発行年	1971
URL	http://hdl.handle.net/10097/18927

氏 名 (本 籍) さ と た れ
佐 藤 匡 良

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 6 8 1 号

学位授与年月日 昭 和 4 6 年 2 月 1 9 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭和 3 9 年 2 月
東京医科大学卒業

学位論文題目 N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログア
ニジンによるラット実験胃癌について

(主 査)

論文審査委員 教授 榎 哲 夫 教授 佐 藤 春 郎

教授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

実験目的

本論文は、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (NG) 水溶液をラットに経口投与し、発生した腫瘍特に早期腫瘍ないし早期癌を組織学的に詳細に検索し、その発生機序を解析することを目的とした。

実験材料と方法

実験動物は体重120g前後の雌ドブネウラット、発癌剤はNGを用いた。NG水溶液は遮光した給水ビンに入れ飲料水として死亡あるいは屠殺するまで自由に飲ませた。NG水溶液は第1群に0.017%, 第11群0.01%の濃度で与え実験開始より14カ月まで観察し、この間に死亡あるいは経時的に屠殺したラットを剖検し、胃の変化を肉眼的、組織学的に検索した。

実験結果

検索の対象となつた有効動物は85匹で腫瘍の発生頻度は第1群、第II群共に大差がなかつたので両群をまとめて検討した。腫瘍発生動物数は実験開始後2カ月までは1例もなく、3~6カ月では72%, 7~10カ月では92%, 11~14カ月では93%で有効動物85匹中72匹85%に発生した。72匹の胃粘膜面に肉眼的に腫瘍と認めたものは129個で、全例が腺胃に発生しその89.1%が幽門部に集中的にみられた。これらの腫瘍の肉眼型をみると隆起型、平坦顆粒状型、陥凹型の3型に分けられ、隆起型は丘状型、平盤状型、ポリープ型の3亜型に分けられた。肉眼型と実験期間の関係をみると、6カ月以内では平坦顆粒状型のみでこの変化が腫瘍発生機序の第1段階であろうと推定された。7~10カ月では隆起型が20個、34%, 陥凹型が5個みられ、そのうち丘状型亜型が最も多く隆起型の3/4をしめた。11~14カ月では隆起型が31個、54%で、このうち平盤状亜型が14個と約半数をしめていた。全例を通じて陥凹型は少く6個のみであつた。腺胃病変の組織像はびらんあるいは浅い潰瘍が11病巣、再生性腺管増生24病巣、腺腫様増殖46病巣、腺癌21病巣、肉腫2病巣であつた。この病変を実験期間別にみると、4~6カ月では(1)びらんあるいは浅い潰瘍の辺縁に細胞異型をともしなわぬ再生性腺管の増生像、(2)粘膜中下部を中心に軽度の異型性を有する腺管増生、すなわち腺腫様増殖がみられる。7カ月以後になると種々の程度の異型度を示す腺腫様増殖が膨脹性に粘膜下層から固有筋層に及び粘膜筋板を挙上するdownward growth typeと、腺腫様増殖が粘膜内でみられ粘膜隆起としてみられるupward growth type、広範囲にわたつて破壊された粘膜筋板部を通過して腺腫様増殖が粘膜下層に垂直に及んでいるsurface growth typeがみられた。腺癌が発生した最短期間は8カ月であつたが、大部分は10カ月以後であつた。悪性像は腺腫様増殖巣に直接する下方に認めることが多かつた。腫瘍性病変の発育増大様式は、次の6型に分けられた。すなわち箱型に発育し

ていてまだ病巣が粘膜内に限局しているものをA_I型、粘膜筋板を破壊して粘膜下層以下に發育しているものをA_{II}型、B型はホルマンI型様、C型は山型に發育しているもので、粘膜筋板をわずかに貫いて粘膜下層以下に發育しているものをC_I型、C_I型の頂部の粘膜及び粘膜筋板が完全に消失したものをC_{II}型、C_{II}型の中心に浅い潰瘍をともなっているものをC_{III}型とした。この6型の発生数をみるとC_I型が最も多く38%、次いでC_{II}型、A_{II}型でその他の型はそれぞれ3~4例であつた。実験期別にはC_I型3個が6カ月以内に発生している以外は全て7カ月以後にみられ10カ月以内ではC_I型、A_{II}型が多く、11カ月以後ではC_{II}型、C_I型が多かつた。發育増大様式と深達度とその癌化率の關係は、A_{II}型の深達度はS m例とP m~S例は同数であり、腺癌はp m~s例のみにみられた。またC_I型ではs m例が約2/3をしめているが、C_{II}型になるとs s m例とp m~s例はほぼ同数となり、C_{III}型になると全例がs例でありC型の腺癌例はC_I型の1例を除いてp m~s例であつた。A_I型の1例は粘膜内癌であつた。深達度別にみをと、s m 35例中2例が腺癌であり、P mでは16例中8例、sでは12例中10例と深達度の高度なものに腺癌の頻度が高率であつた。腺癌と肉眼腫瘍型の關係では、腺癌は平盤状型に最も多く48%、次いでポリープ型歪型29%、丘状型歪型14%と大部分が隆起型で陥凹型は9%で平坦顆粒状型には1例もなかつた。

結 語

強力な突然変異誘発剤NGの0.01%、0.017%水溶液を飲料水としてドンリュウラットに実験期間中を通じて投与し、発生した腺胃腫瘍を主として組織学的に検索し、その発生過程、發育増大過程を詳細に解析した。動物は実験開始14カ月まで経時的に屠殺、剖検した。1)有効動物85匹中72匹(85%)に腺胃腫瘍を認めた。また、腺胃腫瘍の合計は129個で幽門部に撰取的に発生した。組織学的には、びらん、浅い潰瘍11病巣、再生性腺管増生24病巣、腫瘍様増殖46病巣、腺癌21病巣、肉腫2病巣であつた。2)組織学的觀察により、びらん、浅い潰瘍に続発する再生性腺管増生から腺腫様増殖に移行し、さらに粘膜層以下に浸潤増殖した腺腫様増殖巣の一部から腺癌が発生することが確認された。腺腫様増殖は実験4カ月より腺癌は8カ月より認められた。3)腺腫様増殖および腺癌の發育増大様式はsurface growth type, upward growth type, downward growth typeの3型がありそれぞれ進展してホルマンIII型様、ホルマンII型、ホルマンI型に發育する。発生頻度別にはdownward growth typeのC型が最も多かつた。4)粘膜内にみられる腺腫様増殖期にすでに上記3型のどれに進展して行くか、決定されていると推定された。しかし、悪性化には正常粘膜、再生性腺管増生、腺腫様増殖の各期にNGの作用を必要とするのか、最初のone shotでよいかは不明である。

審 査 結 果 の 要 旨

従来、胃癌の発生に関する研究は臨床観察および手術標本を材料として行なわれており、また近年においては早期胃癌の組織発生に研究の主力がおかれて来た。しかし、これらの方法では経時的観察が不可能なためその成果も一応の限界に達している。一方、動物実験においても動物に高率に胃癌を発生させることが出来なかつたため実験胃癌の研究は極めて実りの少ないものであつた。

本論文は、突然変異誘発剤であるN-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine 水溶液の経口投与によつてラットの腺胃に高率に胃癌を発生せしめ、これらの腺胃腫瘍特に早期腫瘍ないし早期癌について組織学的に詳細に検索し胃癌の発生機序を解明せんとしたものである。

経時的観察によるラット腺胃の癌化に至るまでの最初の変化はびらんおよび浅い潰瘍で次いでこれに続発する再生性腺管増生から腺腫様増殖に移行し、さらに腺腫様増殖の一部から腺癌が発生することを確認している。次に腺腫様増殖および腺癌の増大様式は surface growth type, upward growth type そして downward growth type の3型があり、これらの形態は癌化する以前の腺腫様増殖期にすでにいずれの型に進展するかが決定されていると推定している。また、downward growth type に発育する腫瘍の大部分は肉眼的には隆起型で粘膜中下部に発生した腺腫様増殖が粘膜筋板をわずかに破壊して粘膜下層内で増殖し、その先進部より癌化しながら腫瘍自体が隆起型に発育することを確認した。この知見は粘膜下層の解剖学的構造と早期胃癌の隆起型に肝およびリンパ節転移が多くみられるという臨床的事実と考えあわせると今後この方面の研究を推進する上に非常に重要なことであると考ええる。

以上、本論文は実験胃腫瘍によつて胃癌の初期の過程と発育増大様式を組織学的、経時的に解析した最初の研究としてこれまで推論にとどまっていたいくつかの胃癌発生に関する問題について示唆するところが多く今後の胃癌発生の研究に貢献することが極めて大きいものと考ええる。

よつて本論文は学位の授与に値するものと認める。